

1. LEGEMIDLETS NAVN

Espranor 2 mg lyofilisattablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver lyofilisattablett inneholder 2 mg buprenorfin (som hydroklorid).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver lyofilisattablett inneholder 0,50 mg aspartam.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Lyofilisattablett.

Hvit til offwhite, rund lyofilisattablett med en diameter på 10,3 mm, preget med «M2» på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Substitusjonsbehandling for opioidavhengighet, innenfor et rammeverk for medisinsk, sosial og psykologisk behandling.

Behandling med Espranor lyofilisattablett er tiltenkt for bruk hos voksne og ungdommer i alderen 15 år og eldre som har samtykket til behandling for avhengighet.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling skjer under oppsyn av en kliniker med erfaring innen håndtering av opiatavhengighet.

Administrasjonsveien for Espranor er på tungen , ikke under den.

Espranor kan ikke byttes ut med andre buprenorfinlegemidler . Forskjellige buprenorfinlegemidler har forskjellig biotilgjengelighet. Dosen i mg kan variere fra legemiddel til legemiddel. Etter at riktig dose er identifisert for en pasient med et spesielt legemiddel (varemerke), kan det ikke uten videre byttes ut med et annet legemiddel.

Voksne og ungdommer 15 år eller over

Forholdsregler før induksjon:

Før behandlingen startes må det tas hensyn til typen opioidavhengighet (dvs. lang- eller korttidsvirkende opioid), hvor lang tid det har gått siden siste opioidbruk, og graden av opioidavhengighet. For å unngå å utløse abstinens skal induksjon med buprenorfin finne sted når det

foreligger objektive og tydelige tegn på abstinens (f.eks. demonstrert med en score som indikerer lett til moderat abstinens på den godkjente Clinical Opioid Withdrawal-skalaen, COWS).

Opioidavhengige narkomane som ikke har opplevd abstinens: Når behandlingen starter, skal den første dosen med Espranor tas når det oppstår tegn på abstinens, men ikke mindre enn 6 timer etter at pasienten sist brukte opioider (f.eks. heroin; korttidsvirkende opioider).

Pasienter som får metadon: Før start av behandling med Espranor må metadondosen reduseres til maksimalt 30 mg/dag. Den lange halveringstiden til metadon skal tas i betraktning ved start av behandling med buprenorfin. Den første dosen med Espranor skal tas når tegn på abstinens oppstår, men ikke mindre enn 24 timer etter at pasienten sist brukte metadon. Buprenorfin kan utløse symptomer på abstinens hos pasienter som er avhengig av metadon.

På grunn av den delvise agonistprofilen til buprenorfin skal pasienten advares om at de første 24 timene av substitusjonsbehandlingen med buprenorfin kan føles ukomfortabel med lette symptomer på opiatabstinens.

Behandlingsmål og seponering:

Før behandling med Espranor startes, bør en behandlingsstrategi inkludert behandlingsvarighet og behandlingsmål avtales sammen med pasienten. Under behandlingen bør det være hyppig kontakt mellom legen og pasienten for å vurdere behovet for fortsatt behandling, vurdere seponering og justere doser om nødvendig. Når en pasient ikke lenger trenger behandling med Espranor, kan det være tilrådelig å trappe ned dosen gradvis for å forhindre abstinenssymptomer (se pkt. 4.4).

Innledende behandling (induksjon):

Den anbefalte startdosen er 2 mg Espranor (1 Espranor 2 mg lyofilisattablett). Ytterligere én til to Espranor 2 mg lyofilisattabletter kan administreres på dag én avhengig av den enkelte pasientens behov.

Under innledende behandling anbefales daglig oppsyn av doseringen for å sikre riktig plassering av dosen på tungen og for å observere pasientens respons på behandlingen som en veiledning for effektiv dosetitrering i henhold til klinisk effekt.

Dosejustering og -vedlikehold: Dosen med Espranor skal deretter justeres i henhold til klinisk effekt for å stabilisere pasienten raskt. Doseringen kan trappes opp eller ned i henhold til vurderingen av pasientens kliniske og psykologiske status i trinn på 2–6 mg inntil minimum effektiv vedlikeholdsdose er oppnådd, men skal ikke overskride en maksimal daglig enkeltdose på 18 mg. Under innledende behandling anbefales daglig utlevering av buprenorfin. Etter stabilisering kan en pålitelig pasient få en forsyning av Espranor som rekker til flere dager med behandling. Det anbefales at forsyningen med Espranor begrenses til 7 dager eller etter lokale krav.

Mindre enn daglig dosering:

Etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd kan hyppigheten av dosering med Espranor reduseres til dosering annenhver dag ved to ganger den individuelt titrerte daglige dosen. En pasient som for eksempel er stabilisert med en daglig dose på 8 mg, kan få 16 mg annenhver dag, uten noen dose på dagene imellom. Hos noen pasienter, etter at tilfredsstillende stabilisering har blitt oppnådd, kan hyppigheten av doseringen med Espranor reduseres til 3 ganger i uken (for eksempel på mandag, onsdag og fredag). Dosen på mandag og onsdag skal være dobbelte av den individuelt titrerte daglige dosen, og dosen på fredag skal være tre ganger den individuelt titrerte daglige dosen, uten noen dose på dagene imellom. Imidlertid skal dosen som gis på en dag, aldri overskride 18 mg. Dette regimet kan være utilstrekkelig for pasienter som krever en titrert daglig dose > 8 mg/dag.

Dosereduksjon av seponering av behandling:

Etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd, og hvis pasienten samtykker, kan doseringen reduseres gradvis til en lavere vedlikeholdsdose, og i noen gunstige tilfeller kan behandlingen seponeres. Tilgjengeligheten av Espranor i doser på 2 mg og 8 mg muliggjør nedtrapping av dosen. For pasienter som krever en lavere buprenorfindose, kan smeltetabletter med 1 mg eller 0,4 mg buprenorfin brukes. Pasienter skal overvåkes etter seponering av behandling på grunn av potensialet for tilbakefall.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Leververdier ved baseline og dokumentasjon av viral hepatitt-status anbefales før start av behandling. Pasienter som er positive for viral hepatitt, som tar samtidige legemidler (se pkt. 4.5) og/eller har eksisterende leverdysfunksjon, er utsatt for akselerert leverskade. Jevnlig overvåkning av leverfunksjon anbefales (se pkt. 4.4).

Virkingen av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til buprenorfin er ukjent. Siden buprenorfin hovedsakelig metaboliseres i leveren, forventes det at plasmanivåene er høyere hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Ettersom farmakokinetikken til Espranor kan være endret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, anbefales lavere doser innledningsvis og nøye dosetitrering hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Buprenorfin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig leverinsuffisiens (se pkt. 4.3).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Endring av Espranor-dosen er som regel ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet anbefales ved dosering av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.4 og 5.2).

Eldre

Sikkerhet og effekt av buprenorfin hos eldre over 65 har ikke blitt fastslått. Ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av buprenorfin hos barn under 15 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Legen må advare pasienten om at oromukosal administrasjonsveien er den eneste effektive og trygge veien for dette legemidlet (se pkt. 4.4). Lyofilisattabletten skal plasseres på tungen og ligge der til den har løst seg helt opp. Pasienter skal ikke svelge eller innta mat eller drikke før lyofilisattabletten er helt oppløst. Hvis lyofilisattabletten eller spytt som inneholder buprenorfin svelges, vil buprenorfin bli metabolisert og utskilt og ha minimal effekt. For mer informasjon, se nasjonale retningslinjer for buprenorfinbehandling.

Oromukosal administrasjon: Lyofilisattabletten tas ut av blisterpakningen med tørre fingre og plasseres på tungen til den løser seg opp, noe som vanligvis skjer innen 15 sekunder, og absorberes så gjennom munnslimhinnen. Svelging skal unngås i 2 minutter. Lyofilisattabletten skal tas rett etter åpning av blisterpakningen. Pasienter skal ikke innta mat eller drikke i 5 minutter etter administrasjon.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

- Alvorlig respiratorisk insuffisiens
- Alvorlig nedsatt leverfunksjon
- Akutt alkoholisme eller *delirium tremens*
- Bruk under akutt astmaanfall
- Hodeskade og økt intrakranielt trykk
- Amming

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Bruk av Espranor lyofilisattablett anbefales kun for behandling av opioidavhengighet. Det anbefales også at behandlingen foreskrives av en lege som sørger for omfattende behandling av narkomane pasienter.

Klinikere må ta hensyn til risikoen for feilbruk og misbruk (f.eks. intravenøs administrasjon) spesielt i begynnelsen av behandlingen.

Feilbruk, misbruk og alternativ bruk:

Buprenorfin kan bli brukt feil eller misbrukes på lignende vis som andre opioider, lovlige og ulovlige. Risikoer ved feilbruk og misbruk inkluderer overdose, spredning av blodbårne virale eller lokaliserte og systemiske infeksjoner, respirasjonsdepresjon og leverskade. Buprenorfin som misbrukes av noen andre enn den tiltenkte pasienten, utgjør også en risiko for at det dannes nye avhengige personer, som bruker buprenorfin som det primære misbruksstoffet, noe som kan skje dersom legemidlet videreformidles for ulovlig bruk, direkte av den tiltenkte pasienten eller som følge av at legemidlet ikke beskyttes mot tyveri.

Suboptimal behandling med buprenorfin kan medføre legemiddelmisbruk av pasienten, som fører til overdose eller frafall fra behandlingen. En pasient som underdoserer med buprenorfin og får ukontrollerte abstinenssymptomer, kan fortsette å selvmedisinere seg med opioider, alkohol eller andre beroligende hypnotika slik som benzodiazepiner.

For å minimere risikoen for feilbruk, misbruk og alternativ bruk skal leger følge egnede forholdsregler ved forskrivning og utlevering av buprenorfin, f.eks. for å unngå at doser tas med hjem tidlig i behandlingen, og for å gjennomføre pasientoppfølgingsbesøk med klinisk overvåkning etter pasientens behov.

Fjerning av Espranor fra munnen etter overvåket administrasjon er praktisk talt umulig på grunn av den raske oppløsningen av legemidlet på tungen.

Toleranse og problematisk opioidbruk (misbruk og avhengighet):

Buprenorfin er en partiell agonist på μ (my)-opioidreseptoren. Dyrestudier, samt klinisk erfaring, har vist at buprenorfin kan føre til avhengighet, men på et lavere nivå enn en full agonist som for eksempel morfin.

Toleranse, fysisk og psykisk avhengighet og problematisk opioidbruk (OUD) kan utvikles ved gjentatt administrering av opioider som Espranor. Misbruk eller tilsiktet feilbruk av Espranor kan føre til overdose og/eller dødsfall. Risikoen for å utvikle problematisk opioidbruk er økt hos pasienter som tidligere har opplevd eller har en familiehistorikk (foreldre eller søsken) med narkotika-/legemiddelmisbruk (inkludert alkoholmisbruk), hos pasienter som bruker tobakk eller hos pasienter som har hatt andre psykiske lidelser (f.eks. alvorlig depresjon, angst og personlighetsforstyrrelser).

Før oppstart av og under behandling med Espranor bør behandlingsmål og en seponeringsplan avtales med pasienten (se pkt. 4.2).

Pasientene skal overvåkes for tegn på legemiddeloppsøkende atferd (f.eks. ber om for tidlig reseptfornyelse). Dette omfatter gjennomgang av opioider og psykoaktive legemidler (som benzodiazepiner) som brukes samtidig. Hos pasienter med tegn og symptomer på problematisk opioidbruk bør det vurderes å konsultere en spesialist innen avhengighet.

Utløsning av opioid abstinenssyndrom:

Ved innledende behandling med buprenorfin må legen være klar over den delvise agonistprofilen til buprenorfin og at det kan utløse abstinens hos opioidavhengige pasienter, spesielt hvis det administreres mindre enn 6 timer etter siste bruk av heroin eller andre korttidsvirkende opioider, eller hvis det administreres mindre enn 24 timer etter den siste dosen med metadon. For å unngå å utløse abstinens skal induksjon med buprenorfin skje når det foreligger objektive tegn på abstinens (se pkt. 4.2). På den andre siden kan abstinens også være forbundet med suboptimal dosering.

Risikoen for alvorlige bivirkninger slik som overdose eller frafall fra behandlingen er større dersom pasienten underbehandles med Espranor og fortsetter å selvmedisinere seg mot abstinens med opioider, alkohol eller andre beroligende hypnotika, spesielt benzodiazepiner.

Respirasjonsdepresjon

Et antall dødsfall som følge av respirasjonsdepresjon har blitt rapportert hos pasienter som tar buprenorfin, spesielt ved bruk i kombinasjon med benzodiazepiner (se pkt. 4.5) eller der buprenorfin ikke ble brukt i henhold til forskivningen. Dødsfall har også blitt rapportert i forbindelse med samtidig administrasjon av buprenorfin og andre respirasjonsdempende slik som alkohol eller andre opioider. Dersom buprenorfin administreres til visse ikke-opioidavhengige personer, som ikke tåler effekten av opioider, kan det oppstå potensielt dødelig respirasjonsdepresjon.

Dette legemidlet skal brukes med forsiktighet hos pasienter med astma eller respirasjonsinsuffisiens (f.eks. kronisk obstruktiv lungesykdom, cor pulmonale, redusert respirasjonsreserve, hypoksi, hyperkapni, allerede eksisterende respirasjonsdepresjon eller kyfoskopiose (krumning av ryggraden som medfører potensiell kortpustethet)).

Buprenorfin kan forårsake alvorlig, og muligens dødelig, respirasjonsdepresjon hos barn og ikke-avhengige personer i tilfelle utilsiktet eller tilsiktet inntak. Pasienter må advares om å oppbevare blisterpakningen trygt, aldri åpne blisterpakningen på forhånd, oppbevare dem utilgjengelig for barn og andre medlemmer av husstanden, og om å ikke ta dette legemidlet i syn og nærvær av barn. Akuttmottak skal kontaktes umiddelbart i tilfelle utilsiktet inntak eller mistanke om inntak.

Hepatitt og leverhendelser

Tilfeller av akutt leverskade har blitt rapportert hos opioidavhengige narkomane både i kliniske studier og i bivirkningsrapporter etter markedsføring. Spektrumet av abnormiteter varierer fra forbigående asymptomatiske forhøyninger i levertransaminaser til kasusrapporter med leversvikt. I mange tilfeller kan tilstedeværelsen av pre-eksisterende abnormiteter i leverenzymene, infeksjon med hepatitt B- eller hepatitt C-virus, samtidig bruk av andre potensielt hepatotoksiske legemidler og pågående sprøytebruk ha en kausal eller medvirkende rolle. Disse underliggende faktorene må tas i betraktning før Espranor foreskrives, og under behandling. Når en leverhendelse mistenkes, må videre biologiske og etiologisk evaluering utføres. Avhengig av funnene kan legemidlet seponeres med forsiktighet slik at man unngår abstinenssymptomer og forhindrer gjenopptakelse av narkotikabruk. Hvis behandlingen fortsettes, skal leverfunksjonen overvåkes nøye.

Nedsatt leverfunksjon

Levermetabolismen av buprenorfin kan være endret hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, noe som kan føre til økt konsentrasjon av buprenorfin i plasma. Reduksjon av buprenorfindosen kan være nødvendig (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Nyreelimineringen kan være forlenget siden 30 % av den administrerte dosen elimineres via nyreveien. Metabolitter av buprenorfin ansamles hos pasienter med nyresvikt. Forsiktighet anbefales ved dosering av pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) (se pkt. 4.2 og 5.2).

CNS-demping

Dette legemidlet kan forårsake døsighet, som kan forverres av andre sentraltvirkende midler, slik som alkohol, beroligende legemidler, sedativa og hypnotika (se pkt. 4.5).

Risiko ved samtidig bruk av beroligende legemidler slik som benzodiazepiner eller relaterte legemidler

Samtidig bruk av Espranor og beroligende legemidler slik som benzodiazepiner eller relaterte legemidler kan føre til sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død. På grunn av disse risikoene skal samtidig forskrivning med disse beroligende legemidlene forbeholdes pasienter som ikke kan behandles på andre måter. Hvis det besluttes å foreskrive Espranor samtidig med beroligende legemidler, skal de beroligende legemidlene brukes ved den laveste effektive dosen, og varigheten av behandlingen skal være så kort som mulig. Pasientene skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på respirasjonsdepresjon og sedasjon. Med hensyn til dette anbefales det på det sterkeste å informere pasientene og deres omsorgspersoner om å være klar over disse symptomene (se pkt. 4.5).

CYP 3A-hemmere

Legemidler som hemmer enzymet CYP3A4 kan føre til økte konsentrasjoner av buprenorfin. Reduksjon av buprenorfindosen kan være nødvendig. Pasienter som allerede behandles med CYP3A4-hemmere, skal få buprenorfindosen nøye titrert siden en redusert dose kan være tilstrekkelig hos disse pasientene (se pkt. 4.5).

Generelle advarsler knyttet til administrasjon av opioider

Opioider kan forårsake ortostatisk hypotensjon hos ambulatoriske pasienter.

Opioider kan øke cerebrospinalvæsketrykket, noe som kan forårsake krampeanfall. Derfor må opioider brukes med forsiktighet hos pasienter med hodeskade, intrakranielle lesjoner og andre forhold hvor cerebrospinaltrykket kan være økt eller hvor det er historie med krampeanfall.

Opioider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med hypotensjon, prostatahypertrofi eller urethral stenose.

Opioidindusert miose, endringer i bevissthetsnivå eller endringer i oppfattelsen av smerte som et symptom på sykdom kan forstyrre pasientevalueringen eller skjule diagnosen eller det kliniske forløpet av en samtidig sykdom.

Opioider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med myksødem, hypotyreose eller binyrebarkinsuffisiens (f.eks. Addisons sykdom).

Opioider har vist seg å øke intrakoledokalt trykk og skal brukes med forsiktighet hos pasienter med dysfunksjon i gallegang.

Opioider skal administreres med forsiktighet hos eldre eller svekkede pasienter.

Serotonergt syndrom

Samtidig administrasjon av Espranor og andre serotonerge legemidler, slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-er), serotonin-norepinefrinreopptakshemmere (SNRI-er) eller trisykliske antidepressiva kan føre til serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand (se pkt. 4.5).

Hvis samtidig behandling med andre serotonerge legemidler er klinisk indisert, anbefales nøye overvåkning av pasienten, spesielt under innledende behandling og ved doseøkninger.

Symptomer på serotonergt syndrom kan inkludere endringer i mental status, autonomisk instabilitet, nevromuskulære abnormiteter og/eller gastrointestinale symptomer.

Hvis serotonergt syndrom mistenkes, skal dosereduksjon eller seponering av behandlingen vurderes avhengig av alvorlighetsgraden til symptomene.

Søvnrelaterte pusteforstyrrelser

Opioider kan forårsake søvnrelaterte pusteforstyrrelser, inkludert sentral søvnapne (CSA) og søvnrelaterte hypoksemi. Opioidbruk øker risikoen for CSA på en doseavhengig måte. Hos pasienter med CSA skal det vurderes å redusere den totale opioiddoseringsen.

Espranor inneholder aspartam

Dette legemidlet inneholder aspartam (se pkt. 2 for kvantitativ sammensetning). Aspartam er en kilde til fenylalanin, som kan være skadelig for personer med fenylketonuri.

Pediatrisk populasjon

Espranor anbefales ikke for bruk hos barn under 15 år på grunn av mangel på data om sikkerhet og effekt.

På grunn av mangel på data hos ungdommer (15–18 år) skal Espranor kun brukes med forsiktighet i denne aldersgruppen og overvåkes nøye under behandling.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Espranor skal ikke tas sammen med alkoholholdige drinker eller legemidler som inneholder alkohol. Alkohol øker den beroligende effekten til buprenorfin (se pkt. 4.7).

Espranor skal brukes med forsiktighet ved samtidig administrasjon med følgende:

- Beroligende legemidler slik som benzodiazepiner eller relaterte legemidler: Samtidig bruk av opioider med beroligende legemidler slik som benzodiazepiner eller relaterte legemidler øker risikoen for sedasjon, respirasjonsdepresjon, koma og død som følge av additiv CNS-dempende effekt. Risikoen for CNS-demping er betydelig økt når Espranor misbrukes gjennom bevisst overdosering, inhalasjon eller intravenøs administrasjon. Pasienter som bruker Espranor, skal informere legen sin før eventuelle elektive anestesiprosedyrer som kan kreve bruk av benzodiazepiner eller relaterte legemidler. Samtidig forskrivning av benzodiazepiner eller relaterte legemidler med buprenorfin ved behandling av opiatavhengighet skal derfor unngås med mindre det er medisinsk nødvendig innenfor en omfattende medisinsk, sosial og psykologisk behandlingsstrategi, nytten oppveier risikoen forbundet med samtidig bruk, og pasienten er klar over de tilknyttede risikoene. Dosering og varighet for samtidig bruk skal være begrenset (se pkt. 4.4).
- Gabapentinoider (gabapentin og pregabalin): Samtidig bruk av Espranor og gabapentinoider (gabapentin og pregabalin) kan føre til respirasjonsdepresjon, hypotensjon, uttalt sedasjon, koma eller dødsfall (se pkt. 4.4).

- Andre opioidderivater (f.eks. metadon, analgetika og antitussiva), visse antidepressiva, beroligende H₁-reseptorantagonister, barbiturater, andre anxiolytika enn benzodiazepiner, neuroleptika, klonidin og relaterte substanser. Denne kombinasjonen øker CNS-demping. Det reduserte bevissthetsnivået kan gjøre det farlig å kjøre og bruke maskiner.
- Antikolinergika eller legemidler med antikolinerg effekt: Samtidig administrering av buprenorfin og antikolinergika eller legemidler med antikolinerg effekt (f.eks. trisykliske antidepressiver, antihistaminer, antipsykotika, muskelrelakserende legemidler, legemidler til bruk ved Parkinsons sykdom) kan føre til økning i antikolinerge bivirkninger.
- Opioidanalgetika: tilstrekkelig analgesi kan være vanskelig å oppnå ved administrasjon av en full opioidagonist hos pasienter som får buprenorfin. Potensialet for overdosering er også til stede med en full agonist, spesielt ved forsøk på å overvinne buprenorfins delvise agonisteffekt eller når buprenorfinnivået i plasma synker. Pasienter med behov for analgetika og behandling for opioidavhengighet kan ha best nytte av et tverrfaglig team som omfatter spesialister innen både smertebehandling og behandling av opioidavhengighet.
- Naltrekson er en opioidantagonist som kan blokkere de farmakologiske effektene av buprenorfin. Samtidig administrasjon under buprenorfinbehandling skal unngås såfremt det er mulig, på grunn av den potensielt farlige interaksjonen som plutselig kan utløse langvarige og intense opioidabstinenssymptomer. For pasienter som for tiden får naltreksonbehandling, kan de tiltenkte terapeutiske effektene av buprenorfinadministrasjon bli blokkert av naltrekson.
- CYP3A4-hemmere: en interaksjonsstudie på buprenorfin med ketokonazol (en potent hemmer av CYP3A4) resulterte i økt C_{max} og AUC (areal under kurven) for buprenorfin (henholdsvis ca. 50 % og 70 %), og til en mindre grad for norbuprenorfin. Pasienter som får Espranor skal overvåkes nøye, og kan kreve dosereduksjon ved kombinasjon med potente CYP3A4-hemmere (f.eks. proteasehemmere slik som ritonavir, nelfinavir eller indinavir, eller soppdrepende azolmidler slik som ketokonazol, makrolidantibiotika eller itrakonazol).
- CYP3A4-induktorer: Samtidig bruk av CYP3A4-induktorer med buprenorfin kan redusere buprenorfin konsentrasjonen i plasma og potensielt føre til suboptimal behandling av opioidavhengighet med buprenorfin. Det anbefales at pasienter som får buprenorfin overvåkes nøye dersom induktorer (f.eks. fenobarbital, karbamazepin, fenytoin, rifampicin) administreres samtidig. Dosen av buprenorfin eller CYP3A4-induktoren kan måtte justeres tilsvarende.
- Samtidig bruk av monoaminoksidasehemmere (MAOI): Mulig forsterkning av effektene av opioider, basert på erfaring med morfin.
- Serotonerge legemidler, slik som MAO-hemmere, selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI-er), serotonin-norepinefrinreopptakshemmere (SNRI-er) eller trisykliske antidepressiva, da risikoen for serotonergt syndrom, en potensielt livstruende tilstand, er økt (se pkt. 4.4).

Buprenorfin er en CYP3A4-hemmer *in vitro*. Risikoen for hemming *in vivo* ved terapeutiske konsentrasjoner virker lav, men kan ikke utelukkes. Når buprenorfin kombineres med CYP3A4-substrater, kan plasmanivåene til disse substratene øke, og doseavhengige bivirkninger kan forekomme.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av buprenorfin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent. Mot slutten av svangerskapet kan høye doser, selv i en kort periode, fremkalle respirasjonsdepresjon hos nyfødte. I løpet av de siste tre månedene i svangerskapet kan kronisk bruk av buprenorfin være ansvarlig for abstinenssyndrom hos nyfødte (f.eks. hypertoni, neonatal tremor, neonatal agitasjon,

myoklonus eller krampetrekninger). Syndromet oppstår som regel senere, fra flere timer til flere dager etter fødselen.

På grunn av den lange halveringstiden til buprenorfin bør neonatal overvåkning i flere dager vurderes mot slutten av svangerskapet, for å unngå risikoen for respirasjonsdepresjon eller abstinenssyndrom hos nyfødte. I tillegg skal bruken av buprenorfin under graviditet vurderes av legen. Buprenorfin skal brukes under graviditet kun dersom den potensielle nytten oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Buprenorfin og dets metabolitter skilles ut i morsmelk hos mennesker. Amming skal derfor opphøre ved behandling med Espranor.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Buprenorfin har liten til moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner når det administreres til opioidavhengige pasienter. Dette kan forårsake døsighet, svimmelhet eller svekket tenkeevne, spesielt under innledende behandling og dosejustering. Når det tas sammen med alkohol eller CNS-dempere, vil effekten sannsynligvis bli forsterket (se pkt. 4.4 og 4.5). Forsiktighet anbefales derfor ved kjøring eller bruk av farlige maskiner i tilfelle buprenorfin påvirker pasientens evne til å håndtere slike aktiviteter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligst rapporterte bivirkningene av legemidlet var de som var knyttet til abstinenssymptomer (f.eks. insomni, hodepine, kvalme og hyperhidrose) og smerte.

Bivirkningstabell

Tabell 1 oppsummerer:

- bivirkninger rapportert fra sentrale kliniske studier. Frekvensen av mulige bivirkninger oppført nedenfor, er definert etter følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$).
- de vanligst rapporterte legemiddelbivirkningene under overvåkning etter markedsføring. Hendelser som forekommer i minst 1 % av rapportene fra helsepersonell, og ansett som forventet, er inkludert. Frekvensen av hendelser som ikke er rapportert i sentrale studier, kan ikke anslås og står oppført som ikke kjent.

Tabell 1: Bivirkninger observert i sentrale kliniske studier og/eller under overvåkning etter markedsføring, oppført etter kroppssystem

Organklassesytem	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)	Frekvens ikke kjent
Infeksiøse og parasittære sykdommer		Bronkitt Infeksjon Influenza Faryngitt Rhinitt	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Lymfadenopati	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Nedsatt matlyst	

Organklasser	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Frekvens ikke kjent
Psykiatriske lidelser	Insomni	Agitasjon Angst Depresjon Hostilitet Nervøsitet Paranoia Unormale tanker	Legemiddelavhengighet
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Svimmelhet Hypertoni Migrene Parestesi Somnolens Synkope Tremor	
Øyesykdommer		Lakrimal forstyrrelse Mydriase	
Hjertesykdommer		Palpitasjoner	
Karsykdommer		Vasodilatasjon	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Hoste Dyspné Gjesping	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Magesmerte Forstoppelse Diaré Tørr munn Dyspepsi Gastrointestinal sykdom Flatulens Tannsykdom Oppkast	Karies
Hud- og underhudssykdommer	Hyperhidrose	Utslett	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi Ryggsmerter Bensmerter Muskelspasmer Myalgia Nakkesmerter	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Dysmenoré	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Abstinenssyndrom Smerte	Asteni Brystmerter Frysninger Malaise Perifert ødem Pyreksi	Abstinenssyndrom hos nyfødt

Beskrivelse av andre utvalgte bivirkninger observert etter markedsføring

Det følgende er et sammendrag av andre bivirkninger rapportert etter markedsføring som anses som alvorlige eller for øvrig bemerkelsesverdige, og enkelte av disse har kun blitt observert med buprenorfin alene ved behandling av opioidavhengighet:

- Ved tilfeller av intravenøs legemiddelmisbruk har lokale reaksjoner, i enkelte tilfeller septiske (abscess, cellulitt), og potensielt alvorlig akutt hepatitt, samt andre akutte infeksjoner slik som pneumoni og endokarditt, blitt rapportert (se pkt. 4.4).
- Hos pasienter med tydelig narkotikaavhengighet kan innledende administrasjon av buprenorfin medføre et abstinenssyndrom lignende det som er forbundet med nalokson.
- De vanligste tegnene og symptomene på overfølsomhet inkluderer utslett, urticaria og pruritus. Tilfeller av bronkospasme, respirasjonsdepresjon, angioødem og anafylaksi har blitt rapportert (se pkt. 4.8).
- Økning i levertransaminaser, hepatitt, akutt hepatitt, cytolytisk hepatitt, gulsott, hepatorenalt syndrom, hepatisk encefalopati og hepatisk nekrose har forekommet (se pkt. 4.4).
- Abstinenssyndrom hos nyfødte har også blitt rapportert hos barn født av kvinner som har fått buprenorfin under graviditet. Syndromet kan være mildere og mer langvarig enn det som kommer av korttidsvirkende full μ -opioidagonister. Omfanget av syndromet kan variere avhengig av mors historie med legemiddel-/narkotikabruk (se pkt. 4.6).
- Hallusinasjon, ortostatisk hypotensjon, urinretensjon, synkope og vertigo har blitt rapportert.

Legemiddelavhengighet

Gjentatt bruk av Espranor kan føre til legemiddelavhengighet, selv ved terapeutiske doser. Risikoen for legemiddelavhengighet kan variere avhengig av pasientens individuelle risikofaktorer, dosering og varighet av opioidbehandling (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer:

Respirasjonsdepresjon som følge av CNS-demping er det primære symptomet som krever intervensjon i tilfelle overdose, da det kan føre til pustestans og død. Tegn på overdose kan også inkludere somnolens, amblyopi, miose, hypotensjon, kvalme, oppkast og/eller taleforstyrrelser.

Behandling:

Nalokson er kanskje ikke virksom når det gjelder å reversere respirasjonsdepresjonen som forårsakes av buprenorfin. Primær håndtering av overdose skal derfor være å gjenopprette tilstrekkelig ventilasjon med mekanisk assistanse av respirasjon, om nødvendig.

Generelle støttetiltak skal iverksettes, inkludert nøye overvåkning av pasientens respirasjons- og hjertestatus. Symptomatisk behandling av respirasjonsdepresjon, etter standard intensivtiltak, skal iverksettes. Åpne luftveier og assistert eller kontrollert ventilasjon må sikres. Pasienten bør overføres til omgivelser hvor det finnes fullstendige gjenopplivningsfasiliteter. Hvis pasienten kaster opp, må det gjøres tiltak for å unngå aspirasjon av oppkastet.

Den lange virketiden til buprenorfin skal tas i betraktning når man bestemmer lengden på behandlingen som trengs for å reversere effektene av en overdose.

Bruk av en opioidantagonist (f.eks. nalokson) anbefales til tross for den moderate effekten det kan ha når det gjelder å reversere respirasjonssymptomer på buprenorfin, sammenlignet med effekten på full agonist-opioider. Doser av naloksonhydroklorid over 10 mg kan ha begrenset verdi og anbefales ikke ved håndtering av buprenorfinoverdose. Siden de fleste overdosetilfeller rapportert med buprenorfin

var forbundet med samtidig misbruk av andre CNS-dempere (f.eks. benzodiazepiner, visse antidepressiva, barbiturater, neuroleptika), bør det gjøres tiltak egnet for overdose av eventuelle samtidige legemidler.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler ved opioidavhengighet, ATC-kode: N07BC01

Espranor lyofilisattablett har en doseringsform utviklet for rask oppløsning på tungen, vanligvis på under 15 sekunder.

Buprenorfin er en delvis opioid-agonist/-antagonist som fester seg til μ (mu)- og κ (kappa)-reseptorene i hjernen. Legemidlets aktivitet ved opioidvedlikeholdsbehandling tilskrives dets langsomt reversible kobling med μ -reseptorene som, over en lengre periode, minimerer narkotikabehovet hos den avhengige pasienten.

Under kliniske farmakologiske studier hos opiatavhengige forsøkspersoner demonstrerte buprenorfin en takeffekt på et antall parametere, inkludert positivt humør, «god effekt» og respirasjonsdepresjon.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Når det tas oralt, gjennomgår buprenorfin førstepassasjes levermetabolisme med N-dealkylering og glukurokonjugering i tynntarmen og leveren. Bruk av dette legemidlet via oral administrasjonsvei er derfor uegnet.

Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås ca. 70 minutter etter oromukosal administrasjon, og forholdet mellom maksimal dose og konsentrasjon er lineært, mellom 2 mg og 8 mg.

Distribusjon

Absorpsjonen av buprenorfin etterfølges av en rask distribusjonsfase og en distribusjonshalveringstid på 2 til 5 timer.

Biotransformasjon og eliminasjon

Buprenorfin metaboliseres gjennom 14-N-dealkylering og glukurokonjugering av det overordnede molekylet og den dealkylerte metabolitten. Kliniske data bekrefter at CYP3A4 er ansvarlig for N-dealkyleringen av buprenorfin. N-dealkylbuprenorfin (også kalt norbuprenorfin) er en μ (mu)-agonist med svak iboende aktivitet.

Eliminasjon av buprenorfin er bi- eller tri-eksponentiell og har en gjennomsnittlig halveringstid i plasma på 32 timer.

Buprenorfin elimineres i avføring gjennom galleutskillelse av de glukurokonjugerte metabolittene (70 %); resten elimineres i urin.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Kronisk toksisitet studert hos fire arter (gnagere og ikke-gnagere) med fire forskjellige administrasjonsveier har ikke vist noe klinisk relevans. I én oral studie over ett år hos hunder ble det observert levertoksitet ved svært høy dose (75 mg/kg).

Ut fra teratologistudier hos rotter og kaniner ble det konkludert at buprenorfin ikke er embryotoksisk eller teratogent, og det har ingen markante effekter på avvenningspotensial. Det var ingen bivirkninger på fertilitet eller generell reproduksjonsfunksjon hos rotter, men ved den høyeste intramuskulære dosen (5 mg/kg/dag) erfarte mødre noen vanskeligheter med fødselen, og det var høy neonatal mortalitet.

Etter en standardserie med tester foreligger det ingen bevis på gentoksisk potensial.

Karsinogenitetsstudier hos mus og rotter viser ingen forskjell på forekomsten av forskjellige tumortyper mellom kontrollgruppen og dyr behandlet med buprenorfin. En studie utført med farmakologiske doser hos mus påviste atrofi og tubulær mineralisering av testis hos behandlede dyr.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Gelatin
Mannitol
Aspartam (E951)
Myntesmak (051296 TP0551)
Vannfri sitronsyre

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen (blistre) for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Endoseblistere av PVC/OPA/Al/OPA/PVC-film med Al/PET/papirlukk med 7 × 1 eller 28 × 1 lyofilisattabletter, i en pappeske.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ethypharm
Saint-Cloud Cedex
Frankrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15848

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

19.04.2024

10. OPPDATERINGSDATO

31.01.2025